BEITRÄGE ZUR CARCINOMFORSCHUNG.

AUS DER I. MED. KLINIK (PROF. C. v. NOORDEN) IN WIEN.

Herausgegeben

von Priv.-Dozent Dr. H. Salomon.

HEFT I.

ZUR KENNTNIS DER SPEZIFISCHEN EIGENSCHAFTEN DER CARCINOMZELLE.

1. DIE PROTEOLYTISCHEN FERMENTE.
2. DIE EXPERIMENTELLE VERFETTUNG DER CARCINOM- UND DER EMBRYONALZELLE.

VON

LEO HESS UND PAUL SAXL.

MIT 2 TEXTABBILDUNGEN.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN
N., FRIEDRICHSTRASSE 105[b]

WIEN
I., MAXIMILIANSTRASSE 4

1909.

BEITRÄGE ZUR CARCINOMFORSCHUNG.

AUS DER I. MED. KLINIK (PROF. C. v. NOORDEN) IN WIEN.

Herausgegeben

von Priv.-Dozent Dr. H. Salomon.

HEFT I.

ZUR KENNTNIS DER SPEZIFISCHEN EIGENSCHAFTEN DER CARCINOMZELLE.

1. DIE PROTEOLYTISCHEN FERMENTE.
2. DIE EXPERIMENTELLE VERFETTUNG DER CARCINOM- UND DER EMBRYONALZELLE.

VON

LEO HESS UND PAUL SAXL.

MIT 2 TEXTABBILDUNGEN.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN N., FRIEDRICHSTRASSE 105b

WIEN I., MAXIMILIANSTRASSE 4

1909.

Vorwort.

Die klinische Bedeutung der Carcinomforschung, welch letztere seit einigen Jahren an den verschiedensten wissenschaftlichen Stätten besondere Pflege gefunden hat, braucht nicht erst auseinandergesetzt zu werden. Ich darf die begründete Hoffnung haben, daß an der v. Noordenschen Klinik sich dauernd ein Kreis von Arbeitern den Fragen, welche uns die bösartigen Neubildungen aufgeben, widmen wird.

Die Resultate der Untersuchungen beabsichtige ich in zwanglosen Heften erscheinen zu lassen, deren erstes nunmehr vorliegt.

H. Salomon.

Zur Kenntnis der spezifischen Eigenschaften der Carcinomzelle.

Von Dr. **Leo Hess** und Dr. **Paul Saxl.**

I. Die proteolytischen Fermente.

Außer den der klinischen Beobachtung entnommenen Begriffen der Malignität und des aggressiven Wachstums hat die morphologische Betrachtungsweise der Geschwülste nicht vermocht, einen durchgreifenden Unterschied zwischen Tumor- und normalen Gewebszellen aufzudecken. Die anatomische Diagnose gutartiger Hyperplasien und maligner Tumoren gründet sich ausschließlich auf das Verhalten der Gewebswucherungen ihrer Nachbarschaft gegenüber. Von Tumoren, deren Zellen nur subtile Unterschiede den entsprechenden typischen Geweben gegenüber aufweisen, bis zu Wucherungen mit hochgradiger Anaplasie sind alle Übergänge bekannt. Hier wie dort vollziehen sich aber die allgemeinen biologischen Vorgänge, soweit sie sich mikroskopisch verfolgen lassen, prinzipiell in gleicher Weise. Zellteilung und Zelltod erfolgen im großen und ganzen auf die gleiche Art; regressive Metamorphosen kommen in Geschwülsten ebenso zur Entwicklung wie in normalen Geweben; Sekretionsvorgänge werden nicht selten in Tumoren beobachtet und zuweilen geht die morphologische Verwandtschaft zwischen Muttergewebe und carcinomatösem Abkömmling so weit, daß noch in den Metastasen der Charakter der Mutterzelle deutlich zu erkennen ist.

So kam die morphologische Richtung über den Standpukt Hansemanns nicht hinaus, der es für unmöglich erklärt, eine Carcinomzelle, aus ihrer Umgebung gelöst, von einer nicht carcinomatösen Mutterzelle zu unterscheiden, und die Mehrzahl der Autoren neigt der Ansicht zu, daß das Wesentliche in der Geschwulstbildung nicht so sehr in morphologischen oder funktionellen Abweichungen der Geschwulstzellen vom Typus gelegen sei, als vielmehr in ihrer Unabhängigkeit von den phy-

siologischen Gesetzen des Wachstums. Eine Erklärung dieser Autonomie der Geschwulstzelle konnte von Seite der Anatomen bisher nicht gegeben werden.

Malignität und aggressives Wachstum auf der einen, rascher Zerfall der neugebildeten Zellen auf der anderen Seite waren auch diejenigen Qualitäten der Geschwülste, mit denen sich die neuere chemische Biologie in erster Linie beschäftigte. Es lag nahe, das schrankenlose Wachstum des Tumors in die Nachbarschaft hinein einer gesteigerten proteolytischen Funktion seiner Zellen zuzuschreiben. Die nekrobiotischen Prozesse, welche so oft an Tumoren mit ungenügender Blutversorgung zur Beobachtung gelangen, fanden ihre Erklärung in einer auch intravital gesteigerten Autodigestion ihrer Zellen und die Resorption der bei der Autolyse gebildeten toxischen Produkte sollte das Auftreten der sogenannten Carcinomkachexie begreiflich machen.

Eine Stütze für diese Auffassung lieferten die Befunde von Petry [1], Emerson [2], Eppinger [3], Blumenthal und Wolff [4], Neuberg [5] u. a., die an der Leiche entnommenen Tumoren, an frischem Operationsmaterial, sowie in Exsudatflüssigkeiten und an künstlichen Verdauungsgemischen eine intensive proteolytische Fermenttätigkeit des Tumorgewebes nachwiesen.

Petry stellte in seinen Beiträgen zur Chemie maligner Geschwülste fest, daß unter den Produkten der Autolyse des Carcinomgewebes dieselben Spaltungsprodukte des Eiweißes auftreten, wie sie bei der Autodigestion anderer Organe durch Salkowski [6], Biondi [7], Jacoby [8])

---

[1]) Petry E.: Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. Zeitschr. f. phys. Chemie, 1899, Bd. XXVII und Hofm. Beiträge, 1902, Bd. II.

[2]) Emerson Ch. P: Der Einfluß des Carcinoms auf die gastrischen Verdauungsvorgänge. Deutsches Arch. f. klin. Medizin, 1902, Bd. LXXII.

[3]) Eppinger H.: Über Autolyse in Punktionsflüssigkeiten. Zeitschr. f. Heilkunde. Abt. f. int. Medizin, 1904, XXV.

[4]) Blumenthal F. und Wolff H.: Über Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. Deutsche med. Wochenschrift, 1905, Nr. 7. — Blumenthal F.: Über die Ursache der Malignität der Krebsgeschülste. Medizinische Klinik, 1905, Nr. 7 und Nr. 15. — Wolff H.: Zeitschr. f. Krebsforschung, 1905, III.

[5]) Neuberg C.: Zeitschr. f. Krebsforschung, 1904, II. — Neuberg C. und Milchner R.: Über das Verhalten der Kohlehydrate bei der Autolyse und zur Frage nach der Bindung der Kohlehydratgruppe in den Eiweißkörpern. Berliner klin. Wochenschrift, 1904, Nr. 41. — Neuberg C.: Chemisches zur Carcinomfrage. Ibidem, 1905 Nr. 5. — Neuberg C.: Chemisches zur Carcinomfrage. Arbeiten aus dem path. Institut in Berlin. Festschrift, 1905.

[6]) Salkowski E.: Zeitschr. f. klin. Medizin, XVII., Suppl. 77.

[7]) Biondi: Virchows Arch., Bd. 144, 1896.

[8]) Jacoby: Zeitschr. f. phys. Chemie, XXX.

und F. Müller[1]) aufgefunden wurden; gleichzeitig ergab sich in einem Versuch (Carcinom IV), „daß das Tumorgewebe in derselben Zeit viel ausgedehnter autodigestiv zerfalle, als das Muttergewebe, aus dem es hervorgegangen ist". Eine Anhäufung der bei der Autolyse gebildeten Abbauprodukte im Gewebe des Tumors während des Lebens konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, und auch das Blut Carcinomkranker zeigte keine Veränderungen, die für ein Übergreifen autolytischer Vorgänge auf letzteres gesprochen hätten. Blumenthal und Wolff konstatierten gleichfalls, daß Tumoren rascher autolysieren als normales Gewebe. Ferner fanden die beiden Autoren, daß Tumorgewebe, das man mit normalen Organen zusammen autolysieren läßt, den Eiweißzerfall dieser Organe in dem Sinne steigert, daß mehr „in Siedehitze nicht koagulables Eiweiß" gebildet wird, als wenn man die Organe allein ohne Tumorzusatz der Autolyse überläßt. Daraus schlossen die genannten Autoren, daß im Carcinom ein Agens vorkomme, welches das Eiweiß gesunder Organe anzugreifen und dessen Zerfall herbeizuführen vermöge.

Neuberg beobachtete die Autolyse von „Leberkrebssaft" und Lungenbrei getrennt für sich und gemeinsam. Durch Bestimmung des nicht koagulablen Stickstoffes und des durch Zinksulfat aussalzbaren Stickstoffes der Albumosen ergab sich, daß in den gemeinsam digerierten Partien eine intensivere Autolyse stattgefunden hatte als in den getrennt autolysierten Partien. In grundlegenden Untersuchungen über Heterolyse hatte schon Jacoby[2]) festgestellt, daß bei gemeinsamer Autolyse normaler Organe (Lebersaft und Lungenbrei) zwar genuines (Lungen-) Eiweiß nicht in erhöhtem Maße gespalten werde, daß aber die tieferen, mit Zinksulfat nicht mehr aussalzbaren Spaltprodukte sich vermehrt erwiesen. Demgegenüber fand Neuberg beim Carcinom eine Umkehr der in der Norm stattfindenden Verhältnisse, indem der Saft von Leberkrebs eine abnormale Spaltung der Lungeneiweißkörper herbeizuführen vermochte, während er gerade die durch Zerfall der letzteren entstandenen und wahrscheinlich in den Kreislauf gelangenden Albumosen nicht abzubauen imstande war. Damit schien ein bedeutungsvoller Unterschied zwischen Tumor- und normalen Gewebszellen festgestellt zu sein. Allerdings hatten ältere Versuche Fr. Müllers, die bezweckten, ein eiweißverdauendes, respektive lösendes Ferment in den Geschwulstmassen nachzuweisen, zu einem negativen Resultat geführt, und ebenso zeigen

[1]) Müller Fr.: Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Medizin, 1889, Bd. XVI, pag. 496.

[2]) Jakoby M.: Zur Frage der spezifischen Wirkung der intracellulären Fermente. Hofmeisters Beiträge, 1903, Bd. 3, S. 446.

die in jüngster Zeit mitgeteilten Befunde von E. Müller und Kolaczek[1]), daß Carcinome und Sarkome, wenn sie nicht exulceriert sind, den Eiweißkörpern des Löfflerserums gegenüber kein hochgradiges, proteolytisches Vermögen besitzen.

Was endlich die Angabe Neubergs anlangt, daß die Carcinomzelle zwar genuines Eiweiß anzugreifen imstande sei, nicht jedoch Albumosen, so stehen im Widerspruch mit ihr die Beobachtungen Emersons, der im künstlichen Verdauungsversuche durch Zusatz von Carcinom einen Eiweißabbau zu unterhalb der Albumosengrenze gelegenen Spaltprodukten erzielte.

Auf die einzelnen Angaben der genannten Autoren wollen wir späterhin des näheren eingehen. Hier sei bloß darauf hingewiesen, daß die oben erörterten Anschauungen über Autolyse und Heterolyse der Tumoren in der Literatur allgemeine Aufnahme fanden. Man sah in ihnen die Erklärung für die Malignität der Tumoren und für die im Verlaufe der Krebskrankheit sich entwickelnde Kachexie.[2])

1.

Der Versuch, die gegenseitige Einwirkung zweier Organe auf ihren (postmortalen) Eiweißabbau zu studieren, wurde, wie schon bemerkt, zuerst von Jacoby angestellt, der Lunge und Leber frisch getöteter Tiere gemeinsam autolysieren ließ. Er konnte zeigen, daß autolysierende Lunge und Leber zusammengebracht ihr Eiweiß tiefe abbauen können, als wenn man beide getrennt autolysieren läßt; e deutete dies dahin, daß das eine Organ die Abbauprodukte des andere tiefer abbaue, als dies ohne seine Anwesenheit geschehen könne. Dies Fähigkeit eines Organs, Abbauprodukte eines anderen tiefer abzubauen nannte er Heterolyse, wobei er sich vorstellte, daß auch intra vita ähnliches stattfinden müßte, indem die Organe imstande wären, die i Organismus kreisenden Abbauprodukte der anderen Organe anzugreife

Im einzelnen war die Versuchsanordnung, durch welche Jacob zur Kenntnis des heterolytischen Vermögens der Leber gegenüber Lung und umgekehrt gelangte, folgende: Er ließ Lungenbrei und Lebersa

[1]) Müller E.: Über das Verhalten des proteolytischen Leukocytenfermen Deutsches Archiv f. klin. Medizin, 1908, Bd. 92. — Müller E. und Kolaczek: Weite Beiträge zur Kenntnis des proteolytischen Leukocytenferments. Münchener med. Woch schrift, 1907, Nr. 8.

[2]) Ausführlich besprochen findet sich diese Anschauung in der sorgfältigen Z sammenfassung der Ergebnisse der Krebsforschung von A. Lewin: „Die biologis chemische Erforschung der bösartigen Geschwülste“ und Adolf Schmidt: „Krebskra heiten“ in Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels.

miteinander autolysieren. Dabei fand er keine Vermehrung des in Siedehitze nicht koagulablen Stickstoffes, den wir kurzweg Filtratstickstoff nennen wollen, gegenüber jenen Werten von Filtratstickstoff, die er bei der getrennten Autolyse von Lunge und Leber allein fand. Wohl aber konstatierte er, daß bei der gemeinsamen Autolyse von Lunge und Leber der nicht aussalzbare Stickstoff vermehrt war, d. h. die unterhalb der Albumosengrenze gelegenen Abbauprodukte waren bei der gemeinsamen Autolyse in größerer Menge gebildet worden als bei der getrennten Autolyse jedes der beiden Organe. Dies deutete Jacoby mit vollem Recht dahin, daß der Zusatz eines anderen Organes zu einem autolysierenden Organ eine tiefere Spaltung der Eiweißabbauprodukte herbeiführt.

Jacoby — das geht wohl aus der Darstellung seiner Befunde hervor — vermißt direkt die Vermehrung des Filtrat-N bei der gemeinsamen Autolyse zweier Organe. Er hatte erwartet, daß sie gegenseitig auch ihr natives Eiweiß angreifen würden. Er hat 2 Versuche mitgeteilt, von denen der eine weder eine Vermehrung noch eine Verminderung, der zweite eine sehr geringe Verminderung des Filtratstickstoffes bei der gemeinsamen Autolyse zweier Organe gegenüber dem Filtrat-N bei der getrennten Autolyse ergab.

Dieser letztere Befund einer Verminderung des Filtrat-N bei der gemeinsamen Autolyse zweier Organe desselben Tieres stimmt mit einer größeren Zahl von Versuchen überein, die wir in dieser Richtung anstellten: Wir entnahmen frisch getöteten Tieren verschiedene Organe, ließen sie in feinst zerhacktem Zustande einzeln und je zwei miteinander autolysieren und fanden nach ca. 48stündiger Autolyse in den Portionen, in denen 2 Organe miteinander autolysierten, stets weniger Filtratstickstoff, als die getrennte Autolyse der Organe erwarten ließ.

Versuch 1.

Einem frisch getöteten Kaninchen wurden Leber und Lunge entnommen und feinst zerhackt; sodann wurden in ein Wägegläschen 4·0 *g* Leber hineingewogen, in ein zweites 2·6 *g* Lunge, in ein drittes 2·5 *g* Leber + 1·5 *g* Lunge. Diese Organpartikelchen wurden im Wägeglas in physiologischer 0·6$^0/_0$-NaCl-Lösung suspendiert; die Menge der physiologischen NaCl-Lösung wurde proportioniert der Organmenge gewählt, wobei wir stets zu 1 *g* Substanz 5 cm^3 physiologische NaCl-Lösung setzten; dann wurden noch 2 cm^3 Toluol hinzugefügt; das Wägeglas wurde sorgfältig geschlossen und gut durchgeschüttelt in den Brutofen gestellt. Nach 48stündiger Verweildauer wurde der in Siedehitze

nicht koagulable N in der üblichen Weise nach E. Schlesinger[1]) bestimmt. Auf diese Weise gewannen wir Werte für den Grad der Autolyse *a)* in der Lunge allein, *b)* in der Leber allein und *c)* in der Mischung beider; diesen letztgenannten Wert bei der gemeinsamen Autolyse von Lunge und Leber verglichen wir mit jenem Wert, den wir für diese Mischung aus der getrennten Autolyse von Lunge und Leber berechnen konnten. Es ergab sich folgendes:

Nach 48stündiger Autolyse enthielten:

a) 4·0 *g* Leber	0·0398 *g* inkoag. N	aus *a* und *b* berechneter Wert für *c*:
b) 2·6 *g* Lunge	0·0189 *g* „ „	
c) 2·5 *g* Leber + 1·5 *g* Lunge	0·0210 *g* „ „	0·0354 *g* inkoag. N.

Versuch 2.

Die Versuchsanordnung war genau dieselbe wie in Versuch 1; jedoch wurden diesmal mehrere Organe desselben Tieres verwendet und folgende Portionen aufgestellt: Lunge *(a)*, Niere *(b)*, Leber *(c)*, Muskel *(d)*, Muskel + Leber *(e)*, Leber + Niere *(f)*, Lunge + Muskel *(g)*.

Nach 48stündiger Autolyse enthielten:

a) 4·9 *g* Lunge	0·0263 *g* inkoag. N	Hiefür aus den einzelnen Portionen berechneter Gehalt an inkoagulabler N:
b) 2·2 *g* Niere	0·0164 *g* „ „	
c) 4·1 *g* Leber	0·0336 *g* „ „	
d) 2·5 *g* Muskel	0·0171 *g* „ „	
e) 3·9 *g* Muskel + 2·6 *g* Leber	0·0301 *g* „ „	0·0479 *g*
f) 3·1 *g* Leber + 3·6 *g* Niere	0·0474 *g* „ „	0·0522 *g*
g) 3·0 *g* Lunge + 3·0 *g* Muskel	0·0220 *g* „ „	0·0441 *g*

Versuch 3.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie in Versuch 1 und 2. Es wurden folgende Organe desselben Tieres verwendet: Muskel (Versuchsportion *a*), Leber *(b)*, Lunge *(c)*, Niere *(d)*, Leber + Muskel *(e)*, Niere + Leber *(f)*, Lunge + Leber *(g)*, Muskel + Lunge *(h)*, Niere + Lunge *(i)*.

---

[1]) Schlesinger E.: Hofmeisters Beiträge, Bd. 4.

Nach 44stündiger Autolyse enthielten:

		Hiefür aus den einzelnen Portionen berechneter Gehalt an inkoagulablem N.:
a) 3·6 *g* Muskel	0·0346 *g* inkoag. N	
b) 5·1 *g* Leber	0·0414 *g* „ „	
c) 1·9 *g* Lunge.	0·0170 *g* „ „	
d) 2·9 *g* Niere	0·0332 *g* „ „	
e) 3·7 *g* Leber + 3·2 *g* Muskel	0·0470 *g* „ „	0·0624 *g*
f) 3·7 *g* Niere + 2·2 *g* Leber	0·0515 *g* „ „	0·0594 *g*
g) 1·9 *g* Lunge + 2·4 *g* Leber	0·0307 *g* „ „	0·0371 *g*
h) 4·0 *g* Muskel + 2·0 *g* Lunge	0·0267 *g* „ „	0·0532 *g*
i) 3·3 *g* Niere + 1·4 *g* Lunge	0·0258 *g* „ „	0·0489 *g*

Versuch 4.

In diesem Versuche wurden die Organe zweier frisch getöteter Kaninchen einzeln und je zwei, miteinander gemengt, der Autolyse überlassen. Der Versuch wurde angestellt, um zu sehen, ob sich auch die Organe zweier verschiedener Individuen von derselben Tierart während der Autolyse beeinflussen. Wir bezeichnen in der Tabelle die Organe, die von dem einen Kaninchen stammen, mit Leber *A*, Lunge *A*, Niere *A*; die von dem zweiten Kaninchen stammenden Organe mit Leber *B*, Lunge *B*, Niere *B*. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, ließen wir sowohl je zwei Organe desselben Tieres als auch je ein Organ des einen mit einem des andern aufeinander einwirken.

Nach 72stündiger Autolyse enthielten:

		Hiefür aus den einzelnen Portionen berechneter Gehalt an inkoagulablem N:
4·4 *g* Leber *A*	0·0283 *g* inkoag. N	
2·1 *g* Lunge *A*	0·0258 *g* „ „	
4·4 *g* Niere *A*	0·0456 *g* „ „	
3·9 *g* Leber *B*	0·0220 *g* „ „	
1·6 *g* Lunge *B*	0·0267 *g* „ „	
3·8 *g* Niere *B*	0·0370 *g* „ „	
2·9 *g* Lunge *A* + 3·9 *g* Niere *A*	0·0452 *g* „ „	0·0759 *g*
4·5 *g* Leber *A* + 2·0 *g* Lunge *A*	0·0356 *g* „ „	0·0525 *g*
2·9 *g* Leber *A* + 4·4 *g* Niere *A*	0·0570 *g* „ „	0·0641 *g*
2·1 *g* Lunge *A* + 4·7 *g* Niere *B*	0·0437 *g* „ „	0·0718 *g*
3·2 *g* Leber *A* + 3·3 *g* Lunge *B*	0·0420 *g* „ „	0·0741 *g*
2·9 *g* Niere *A* + 2·3 *g* Lunge *B*	0·0366 *g* „ „	0·0685 *g*
2·2 *g* Leber *A* + 3·8 *g* Leber *B*	0·0482 *g* „ „	0·0504 *g*[1]

[1]) Die gemeinsame Autolyse von Leber *A* + Leber *B*, also gleichnamiger Organe zweier Tiere hat keinen Einfluß gegenüber der getrennten Autolyse.

Übereinstimmend finden wir in allen diesen Versuchen, daß die gemeinsame Autolyse zweier Organe weniger in Siedehitze nicht koagulablen Stickstoff ergibt, als sich aus den bei getrennter Autolyse gewonnenen Werten erwarten ließ. Durch die gemeinsame Autolyse zweier Organe findet gleichsam eine Schonung ihrer nativen Eiweißkörper statt. Diese Tatsache scheint uns ebenso ein Ausdruck der Heterolyse zu sein, wie die durch Jacoby festgestellte Vermehrung des nicht aussalzbaren Stickstoffes. Beide Prozesse — die Sparung des nativen Eiweißes auf der einen und die tiefere Spaltung der autolytisch gebildeten Abbauprodukte auf der anderen Seite — gehen miteinander Hand in Hand. Die Übertragung dieser Verhältnisse auf den lebendigen Organismus würde ein interessantes Licht werfen auf die Wechselbeziehungen der Organe im intermediären Stoffwechsel.[1])

2.

Nachdem festgestellt war, daß normale Organe, wenn man sie in gemeinsamer Autolyse heterolytisch aufeinander wirken läßt, ihren Eiweißzerfall insofern einschränken, als weniger in Siedehitze lösliches Eiweiß gebildet wird, erhob sich die Frage: Verhalten sich in dieser Hinsicht Carcinome und andere maligne Tumoren in gleicher Weise? Schränken auch sie, mit einem normalen Organ während der postmortalen Autolyse zusammengebracht, dessen Eiweißzerfall ein?

Es gibt in der Literatur mehrere Angaben, die das Gegenteil behaupten. So hat — wie bereits erwähnt wurde — C. Neuberg für das Carcinom behauptet, daß es bei der gemeinsamen Autolyse mit einem anderen Organ den in Siedehitze nicht koagulablen N vermehrt; er deutete dies dahin, daß das Carcinom imstande sei, das Organeiweiß eines anderen Organes heterolytisch anzugreifen. Blumenthal und Wolff machten in zwei Versuchsreihen ähnliche Beobachtungen.

Schon früher wurde durch Eppinger eine heterolytische Einwirkung von carcinomatösem Exsudat auf nicht autolysierende, eiweißhaltig Flüssigkeiten nachgewiesen.

Die Angaben dieser Autoren wurden in der Literatur oft daz verwendet, das aggressive Wachstum maligner Tumoren dadurch z erklären, daß ein in denselben enthaltenes Agens imstande sei, di Organe heterolytisch anzufressen.

[1]) Daß Jacoby in seinen Versuchen die von uns regelmäßig gefundene Schonu des nativen Organeiweißes entging, mag darin begründet sein, daß er filtrierten, se zellarmen Lebersaft mit Lungenbrei mischte, während wir sehr viele Zellen aufeinand einwirken ließen.

Auch wir stellten in dieser Hinsicht zahlreiche Versuche an: Ähnlich wie Neuberg, Blumenthal und Wolff ließen wir Carcinom mit einem anderen Organ desselben Individuums gemeinsam autolysieren, fanden aber niemals, wie wir vorwegnehmend mitteilen wollen, eine Vermehrung des Filtratstickstoffes durch die Anwesenheit des Carcinoms. Vielmehr ergaben alle Versuche in vollkommener Übereinstimmung, daß das Carcinom sich ganz so verhält wie ein normales Organ: Mit einem anderen Organ während der Autolyse zusammengebracht hemmt es dessen Eiweißabbau in eben demselben Sinne, wie es für normale Organe im früheren Abschnitte beschrieben wurde.

Wir verwendeten in unseren Versuchen zunächst Mäusetumoren, die wir dem Ehrlichschen Institut in Frankfurt verdanken, und ließen einige ganz frische Tumoren allein, Leber von Mäusen allein, und Lebern mit Tumoren gemeinsam autolysieren. Stets fanden wir eine Verminderung, niemals aber eine Vermehrung des in Siedehitze nicht koagulablen Stickstoffes bei der gemeinsamen Autolyse gegenüber der getrennten Autolyse von Carcinom und Leber.

Aus einer Anzahl von Versuchen sei als Beispiel angeführt:

Versuch 5.

Durch Überimpfung eines Mäusetumors (Mammacarcinom) auf weiße Wiener Mäuse erhielten wir eine größere Zahl gleichartiger Tumoren. Wir töteten 8 Mäuse mit solchen noch nicht exulcerierten Tumoren durch Chloroformierung; die Tumoren wurden sorgfältig ausgeschält, vereinigt und mit der Schere aufs feinste zerschnitten. Ebenso wurden den Mäusen die Lebern entnommen, vereinigt und aufs feinste zerschnitten. Nun wogen wir in ein Wägeglas eine bestimmte Menge Tumor, in ein anderes Leber, in ein drittes Leber und Tumor; sodann setzten wir proportional der Gewebsmenge physiologisch NaCl-Lösung zu, und zwar immer 5 cm^3 physiologische NaCl-Lösung zu 1 *g* Substanz. Nun wurde noch 1 cm^3 Toluol zugesetzt und fest durchgeschüttelt; die drei Wägegläschen wurden gut verschlossen in den Brutofen gestellt und darin 48 Stunden bei 37° belassen. Nach dieser Zeit wurde der in Siedehitze nicht koagulable N in der üblichen Weise bestimmt; aus dem Gehalt von Leber und Carcinom allein an löslichem N nach getrennter Autolyse ist der Wert für das Gemenge von beiden zu berechnen; dieser wurde mit dem wirklich gefundenen verglichen. Beide Zahlen sind in der Tabelle angeführt.

Nach 48stündiger Autolyse:

1·5 *g* Carcinom enthielt lösl. N	0·008 *g*	Hiefür aus obenstehenden Zahlen berechneter Wert:
2·0 *g* Mäuseleber „ „ „	0·025 *g*	
1·5 *g* Carcinom + 1·4 *g* Mäuseleber enthielt lösl. N	0·018 *g*	0·026 *g*

Wir finden in diesem Versuche im Gegensatz zu den oben angeführten Angaben Neubergs, Blumenthals und Wolffs keine Vermehrung des in Siedehitze nicht koagulablen N bei der Autolyse von Mäusecarcinom mit Mäuseleber. Vielmehr läßt sich eine Verminderung des autolytischen Eiweißzerfalles bei der gemeinsamen Autolyse von Carcinom mit einem normalen Organ konstatieren; der Mäusetumor verhält sich demnach in dieser Richtung wie ein normales Organ.

Da aber die Mäusetumoren wegen ihrer Kleinheit nur geringe Substanzmengen boten, überdies jene Zeichen der Malignität vermissen lassen, die wir aus der menschlichen Pathologie kennen, gingen wir an die Untersuchung von menschlichen Tumoren. Wir verwendeten ausschließlich nicht ulcerierte, möglichst frisch nach dem Tode der Leiche entnommene Carcinome und Sarkome, die wir allein und mit den verschiedensten Organen desselben Individuums gemeinsam autolysieren ließen. Auch hier fanden wir stets eine Verminderung des Filtrat-N bei der gemeinsamen Autolyse von Tumorgewebe mit einem normalen Organ.[1])

Versuch 6.

Die Organe (Lunge, Leber, Niere) stammten von einem an Schilddrüsencarcinom verstorbenen Menschen. Das verwendete Tumorgewebe waren Lebermetastasen, die nicht exulceriert waren. Die Organe waren frisch und gut erhalten. Die Lebermetastasen wurden sorgfältig von dem umgebenden Lebergewebe befreit und — ebenso wie die anderen Organe — aufs feinste zerschnitten. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in Versuch 5.

---

[1]) Für die Überlassung von Leichenmaterial sind wir Herrn Prof. H. Albrecht zu vielem Dank verpflichtet.

Nach 48stündiger Autolyse:

		Hiefür aus obigen Werten berechnet:
3·0 *g* Carcinomgewebe enthielt lösl. N in *g*	0·024	
4·1 *g* Lunge „ „ „ „ „	0·032	
3·7 *g* Niere „ „ „ „ „	0·017	
1·25 *g* Carcinomgewebe + 3·2 *g* Lunge „ „ „ „ „	0·022	0·037 *g*
2·0 *g* Carcinomgewebe + 1·8 *g* Niere „ „ „ „ „	0·021	0·024 *g*

Versuch 7.

Die verwendeten Organe stammten von einem an primärem Lebercarcinom Verstorbenen. Das verwendete Tumorgewebe stammte aus der Leber. Die Niere war frei von Metastasen. Die Anordnung und Ausführung dieses Versuches war vollkommen analog der in Versuch 6.

Nach 48stündiger Autolyse:

		Hiefür aus obenstehenden Werten berechnet:
4·0 *g* Carcinomgewebe enthielt lösl. N in *g*	0·014	
4·5 *g* Niere „ „ „ „ „	0·026	
2·1 *g* Carcinomgewebe + 1·8 *g* Niere „ „ „ „ „	0·013	0·018 *g*

Versuch 8.

Die verwendeten Organe stammten von einem an Pankreastumor Verstorbenen. Der Tumor war ein zellreiches Sarkom. Die Organe, die wir in diesem Versuche mit dem Tumor mengten, nämlich Lunge, Niere, Herzmuskel, waren frei von Metastasen. Alle Organe waren sehr frisch.

Anordnung und Ausführung des Versuches wie in Versuch 6.

Nach 48stündiger Autolyse:

		Hiefür aus obenstehenden Werten berechnet:
5·3 *g* Tumorgewebe enthielt lösl. N in *g*	0·022	
2·7 *g* Herzmuskel „ „ „ „ „	0·022	
2·6 *g* Lunge „ „ „ „ „	0·028	
2·5 *g* Niere „ „ „ „ „	0·024	
2·1 *g* Tumorgewebe + 4·1 *g* Lunge „ „ „ „ „	0·023	0·053 *g*
2·6 *g* Tumorgewebe + 2·3 *g* Niere „ „ „ „ „	0·032	0·035 *g*
·5 *g* Tumorgewebe + 2·0 *g* Herzmuskel „ „ „ „ „	0·016	0·027 *g*

Versuch 9.

Tumor und Organe entstammten einem an Carcinoma ventriculi verstorbenen Menschen. Es wurden verwendet: Lebermetastasen, die sorfältig aus dem umgebenden Lebergewebe ausgeschält wurden; ferner die von Metastasen freie Lunge und Niere. Alle Organe waren sehr frisch.

Anordnung und Ausführung wie im vorigen Versuch.

Es enthielten nach 48stündiger Autolyse:

3·1 *g* Carcinomgewebe	0·0182 *g* lösl. N	Hiefür aus obenstehenden Werten berechnet:
2·6 *g* Niere	0·0210 *g* „ „	
3·4 *g* Lunge	0·0178 *g* „ „	
1·75 *g* Carcinomg. + 3·9 *g* Lunge	0·0189 *g* „ „	0·0312 *g*
3·2 *g* Carcinomg. + 2·7 *g* Niere	0·0297 *g* „ „	0·0392 *g*

Blumenthal und Wolff ließen Tumorgewebe und Leber sechs Wochen lang miteinander autolysieren und fanden erst nach mehrwöchentlicher Autolyse eine deutliche Steigerung des Eiweißabbaues bei der gemeinsamen Autolyse von Leber + Tumor. Auch wir stellten einen Versuch an, in dem wir Carcinomgewebe mit Leber vier Wochen lang im Brutofen autolysieren ließen. Auch in diesem Versuche, bei vierwöchentlicher Dauer der Autolyse, fanden wir keine Steigerung des Eiweißabbaues; im Gegenteil: die Hemmung des Eiweißabbaues, die wir zu Beginn der Autolyse feststellten, fand sich nach vierwöchentlicher Dauer noch vor.

Versuch 10.

Verwendet wurde eine große Lymphdrüsenmetastase eines Cervixcarcinoms und die von Metastasen freie Leber derselben Leiche. Die Anordnung und Ausführung des Versuches war dieselbe wie in den vorhergehenden.

Es enthielten nach 36 Stunden:

1·9 *g* Carcinomgewebe . . .	0·026 *g* inkoag. N	Hiefür aus obenstehenden Werten berechneter inkoag. N:
3·6 *g* Leber	0·045 *g* „ „	
1·6 *g* Carcinomgewebe + 2·9 *g* Leber	0·040 *g* „ „	0·058 *g*

Nach vierwöchentlicher Autolyse:

2·0 *g* Carcinomgewebe . . .	0·025 *g* inkoag. N	Hiefür aus obenstehenden Werten berechneter inkoag. N
3·3 *g* Lebergewebe	0·037 *g* „ „	
4·3 *g* Carcinomgewebe + 4·1 *g* Leber	0·044 *g* „ „	0·059 *g*

Anmerkung: Ein abweichendes Verhalten, welches wir bei unseren Versuchen nur ganz ausnahmsweise konstatieren konnten, zeigte ein Fall von infiltrierendem Carcinom des Magens. Das Carcinomgewebe konnte makroskopisch gegen die normale Schleimhaut der Umgebung nicht abgegrenzt werden. Es erscheint uns nicht unwahrscheinlich, daß in diesem Falle Pepsinwirkung im Spiele war.

Es enthielten nach 48stündiger Autolyse:

3·0 *g* Carcinom + 3·0 *g* Leber, die vor der Autolyse vereinigt worden waren . . . . 0·079 *g* inkoag. N

3·0 *g* Carcinom + 3·0 *g* Leber, die nach der Autolyse vereinigt worden waren . . . . 0·065 *g* „ „

In diesem Versuche trat also die Hemmung der Autolyse, die wir in den früheren Versuchen bei gemeinsamer Autolyse von Carcinom und normalem Gewebe gesehen haben, nicht zutage.

Überblicken wir die vorstehenden Versuche, so finden wir in allen eine Herabsetzung des autolytischen Zerfalles dort, wo Tumorgewebe gemeinsam mit einem normalen Organ der postmortalen Autolyse überlassen wurde. Sind die Ausschläge auch ab und zu gering, so finden wir doch immer, daß bei gemeinsamer Autolyse von Tumor und normalem Gewebe weniger „Filtratstickstoff" gebildet wird, als die getrennte Autolyse erwarten ließ. Im Gegensatz zu den Befunden von Neuberg, Blumenthal und Wolff kommen wir daher zum Schlusse, daß Tumoren in ihrem heterolytischen Verhalten nicht abweichen von dem Verhalten normaler Organe; wie diese schränken sie bei gemeinsamer Autolyse den Eiweißzerfall ein.

3.

In Versuchen auf der Löffler-Serumplatte zeigten E. Müller und Kolaczek, daß dem Carcinom die allen normalen Organen eigene Fähigkeit der Dellenbildung zukomme. Unabhängig von diesen Autoren hatten auch wir uns dieser Versuchsanordnung bedient und uns dabei überzeugt, daß das Carcinom zwar Dellenbildung hervorrufe, daß diese aber nicht in höherem Grade erfolge als bei Anwendung von normalem Gewebe: Leber, Lunge, Niere, Placenta von Kaninchen und Menschen zeigten dieselbe proteolytische Wirksamkeit auf der Platte wie das Carcinom. Da aber menschliches Carcinom in den aus Rinderserum hergestellten Löffler-Platten möglicherweise keinen ihm adäquaten Nährboden finden konnte, ersetzen wir das Rinderserum durch menschliches Blutserum und stellten Platten nach den Vorschriften Löfflers her.

Auch auf diesen ließ sich keine verstärkte Proteolyse im Vergleich zu der durch normale Organe bewirkten nachweisen. Somit zeigte sich auch in dieser Darstellung der proteolytischen Wirksamkeit der Organe kein Unterschied zwischen Carcinom und normalem Gewebe.

4.

Wie schon mehrmals erwähnt wurde, sprach Neuberg dem Carcinom die Fähigkeit ab, die bei der Autolyse normaler Organe entstandenen Albumosen zu tieferen, nicht aussalzbaren Produkten abzubauen. Es würde damit dem Carcinom eine Ausnahmsstellung allen anderen Geweben gegenüber eingeräumt werden und seine biologische Dignität im Haushalt des Organismus eine geringere sein als die der normalen Organe. Indem das Carcinom die bei der intravitalen Autolyse der Organe gebildeten Albumosen nicht anzugreifen vermag, sondern für seinen Aufbau die nativen Eiweißkörper der Organe direkt heranzieht, führt es einen Zerfall von Körpersubstanz herbei, der in der Kachexie der Krebskranken seinen klinischen Ausdruck findet.

Da eine Nachprüfung der Befunde Neubergs in der Literatu unseres Wissens nicht vorliegt, unterzogen wir uns dieser Aufgabe und bestimmten in einer Reihe von Versuchen im Carcinom allein, in einen gesunden Organ des gleichen Individuums und in der Mischung beide nach 2tägiger Autolyse den nicht aussalzbaren Stickstoff. Wir waren nicht in der Lage, den Befund Neubergs zu bestätigen.

Als Beispiel diene:

Versuch 11.

Verwendet wurden die von der Umgebung sorgfältig ausgeschälte Lungenmetastasen eines Ovarialcarcinoms und die Niere derselben Leich Organe und Tumor waren frisch, das Carcinom nicht ulceriert. Da Carcinomgewebe und die Niere wurden aufs feinste mit der Sche zerschnitten. In eine Glasdose mit eingeschliffenem Deckel wurde 30 *g* Niere, in eine zweite 35 *g* Carcinomgewebe, in eine dritte 20 Niere und 20 *g* Carcinomgewebe gewogen. In jedes Glas wurd 100 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung + 10 cm^3 Toluol gegeben. D gut verschlossenen Gefäße wurden 50 Stunden im Brutofen belass und öfters durchgeschüttelt. Dann wurde die Flüssigkeit abfiltriert un im Filtrat der aussalzbare Stickstoff nach Jacoby bestimmt; die N-Bestimmung geschah immer in 2 Kolben.

Es enthielten:

30 g Niere	0·015 g nicht aussalzbaren N	Hiefür aus obigen Werten berechnet: 0·014 g
35 g Carcinomgewebe	0·007 g „ „ „	
20 g Niere und 20 g Carcinomgewebe	0·172 g „ „ „	

Versuch 12.

Verwendet wurden die Leber und die Ovarialmetastase einer an Carcinoma ventriculi verstorbenen Patientin. Beide Organportionen waren sehr frisch. Die Werte für den aussalzbaren N in beiden Organen und in der Mischung beider nach 50stündiger Autolyse wurden wie im vorigen Versuch gewonnen.

Es enthielten nach 50stündiger Autolyse:

20 g Leber	0·118 g nicht aussalzbaren N	Hiefür aus den obigen Werten berechnet: 0,069 g
20 g Tumor	0·020 g „ „ „	
10 g Leber und 10 g Tumor	0·120 g „ „ „	

5.

Seit den Untersuchungen von Petry und von Eppinger galt es als feststehende Tatsache, daß dem Carcinom in erhöhtem Maße die Fähigkeit zukomme, autolytisch zu zerfallen.

Petry studierte die Autolyse des Carcinoms nach 2 Richtungen; er verglich den Gehalt an löslichem Stickstoff im Carcinom und im normalen Gewebe der Umgebung nach der Autolyse, und ferner bestimmte er die Natur der bei der Autolyse des Carcinoms auftretenden Produkte.

Bloß in einem Falle, dem normalen Kontrollgewebe zu Carcinom IV, fand Petry beinahe den ganzen Stickstoffgehalt in Form von koagulablem Eiweiß, hingegen in drei Tumoren betrug das Eiweiß nur 58·9—41·5% des Gesamtstickstoffs, bei einem metastatischen Sarkom der Leber bloß 13%.

Es war somit in allen seinen Fällen die Autolyse sowohl des normalen als des carcinomatösen Gewebes eine ziemlich bedeutende. Der Gesamtgehalt an koagulablem Stickstoff betrug bei Carcinom III (mehrere harte Knoten in einer sonst unveränderten Mamma):

Carcinom 50·9%	Mamma 54·9%	des Gesamtstickstoffes.
Carcinom IV, stark nekrotischer Tumor		
Carcinom 68·9%	Mamma 89·0%	
Metastat. Lebersarkom		
Sarkom 13%	Leber 15·0%	

Vergleicht man die Eiweißstickstoffwerte der Tumoren und des normalen Muttergewebes, so besteht sonach ein nennenswerter Mehrgehalt des Tumors an löslichem Stickstoff bloß in dem Falle IV. Tumor: 31·1%, Mamma: 11·0% löslicher Stickstoff. Hier handelt es sich aber um ein stark nekrotisches Carcinom, bei dessen gesteigerter Autolyse Bakterienwirkung (Fäulnis?) mitgespielt haben dürfte. In den anderen Fällen finden sich keine erheblichen Differenzen.

Was die Natur der Autolyseprodukte anlangt, so konstatiert Petry keinen Unterschied gegenüber den bei der Autolyse normaler Organe entstehenden; die von ihm nachgewiesenen Basen (Lysin und Hypoxanthin) wurden später von Schumm auch in dem Autolysate leukämischer Milzen aufgefunden.

Die Beobachtungen Eppingers betreffen die Autolyse von Punktionsflüssigkeiten. Während sich in dem Stauungstranssudat bei Cirrhose und Herzfehler und in zwei Fällen von serofibrinöser Pleuritis mit bloß vereinzelten Zellen im Sediment keine Autolyse nachweisen ließ, war der autolytische Zerfall ziemlich intensiv in den zellreichen Exsudaten einer carcinomatösen Pleuritis und Peritonitis sowie in dem Eiter bei Pyopneumothorax. Zu ähnlichen Ergebnissen war auch Umber gelangt.[1])

Uns kam es in den folgenden Versuchen darauf an, die Autolyse des Carcinoms mit einer Reihe anderer menschlicher Organe zu vergleichen. Wie immer, so sahen wir auch hier darauf, möglichst frisch der Leiche entnommene Tumoren, frei von Nekrose und Ulceration, zu verwenden. Es schien uns auch von Bedeutung, größere Substanzmengen zu vermeiden, um Fäulnis möglichst hintanzuhalten. Wir konnten uns in unseren Versuchen von einem beschleunigten Ablauf der Autolyse im Carcinom nicht überzeugen und erklären uns die Resultate z. B. von Eppinger durch den größeren Zellreichtum der jeweiligen Exsudatflüssigkeiten.

Versuch 13.

Nach 48stündiger Autolyse wurde der durch Siedehitze nicht koagulable N bestimmt.

---

[1]) Umber F.: Über autolytische Vorgänge in Exsudaten. Münchener med. Wochenschrift. 1902, Nr. 28.

Es enthielt:

1·5 *g* Mäusecarcinom	0·008 *g*	inkoagulablen	N
2·0 *g* Mäuseleber	0·025 *g*	"	"

Versuch 14.

Es enthielten nach 48stündiger Autolyse:

2·4 *g* Mäusecarcinom	0·009 *g*	inkoagulablen	N
2·5 *g* Mäuseleber	0·031 *g*	"	"

Versuch 15.

Es wurden Lebermetastasen eines Schilddrüsencarcinoms mit Lunge und Niere, die von derselben Leiche stammten, verglichen.

Es enthielten nach 48stündiger Autolyse:

3·0 *g* Carcinomgewebe	0·024 *g*	inkoagulablen	N
4·1 *g* Lunge	0·032 *g*	"	"
3·7 *g* Niere	0·017 *g*	"	"

Versuch 16.

Der Tumor war ein primärer Lebertumor; er wurde mit der Niere derselben Leiche verglichen.

Es enthielten nach 40stündiger Autolyse:

4·0 *g* Carcinomgewebe	0·014 *g*	inkoagulablen	N
4·5 *g* Niere	0·026 *g*	"	"

Versuch 17.

Verglichen wurde ein sehr zellreiches Sarkom des Pankreas mit Lunge, Niere, Herzmuskel derselben Leiche.

Es enthielten nach 48stündiger Autolyse:

5·3 *g* Tumorgewebe	0·022 *g*	inkoagulablen	N
2·7 *g* Herzmuskel	0·022 *g*	"	"
2·6 *g* Lunge	0·028 *g*	"	"
2·5 *g* Niere	0·024 *g*	"	"

Versuch 18.

Nach 4wöchentlicher Autolyse enthielten:

2·0 *g* Carcinomgewebe	0·025 *g*	inkoagulablen	N
3·3 *g* Lebergewebe	0·037 *g*	"	"

Versuch 19.

Carcinoma mammae, operativ gewonnen. Es enthielten inkoagulablen Stickstoff:

			auf 10 g Substanz berechnet:
5·3 g	Carcinom in frischem Zustande	0·025 g	0·045 g
8·0 g	„ nach 30stündiger Autolyse .	0·055 g	0·068 g
4·5 g	„ „ 70 „ „ .	0·041 g	0·089 g
6·1 g	„ „ 16tägiger „ .	0·052 g	0·084 g

Versuch 20.

Carcinoma uteri. Drüsenmetastase. Es enthielten inkoagulablen Stickstoff:

			auf 100 g Substanz berechnet:
1·6 g	Carcinom in frischem Zustande	0·019 g	0·116 g
2·2 g	Leber „ „ „	0·024 g	0·111 g
1·9 g	Carcinom nach 36stündiger Autolyse .	0·026 g	0·137 g
4·6 g	Leber „ „ „ .	0·044 g	0·124 g

Fassen wir daher zusammen: Die bisherigen Anschauungen, der Carcinomzelle komme eine eigene proteolytische Fähigkeit zu, die sie von allen anderen Zellen des Körpers unterscheidet, läßt sich nicht aufrecht erhalten. Die Bemühungen, hieraus die Malignität der Tumoren und Kachexie der Krebskranken zu erklären, können als nicht stichhältig bezeichnet werden. In ihren proteolytisch-fermentativen Eigenschaften gleicht die Karzinomzelle vielmehr vollkommen den Zellen der normalen Gewebe.

I. Die experimentelle Verfettung der Carcinom- und der Embryonalzelle.

Eine weitere Möglichkeit, spezifische Eigenschaften der Carcinom-elle aufzudecken, bot das Studium jener Degenerationsform, der fast lle Mutterzellen des Carcinoms unter geeigneten Bedingungen unter-iegen, der echten Zellverfettung.

Es ist bekannt, daß die Zellen des Carcinoms verschiedenen)egenerationen unterworfen sind, der Verhornung, der schleimigen und olloiden Entartung und der Verfettung. Ob die letztere eine Verfettung n strengen Sinne des Wortes darstellt, das heißt, eine Aufnahme von chtem Fett ins Zellinnere, ist aus den vorliegenden Befunden mit icherheit nicht zu entnehmen; nur von dieser echten Zellverfettung soll n folgenden die Rede sein und von einem ihr ähnlichen Äquivalent n der abgestorbenen Zelle. Um sie zu erzeugen, betraten wir den Weg es Tierversuches, indem wir Tumortiere mit Phosphor vergifteten. Es tanden uns hiezu Carcinommäuse (Mammacarcinom) und Sarkomratten Spindelzellensarkom[1]) zur Verfügung. Die Tiere bekamen durch mehrere 'age hindurch subcutan kleine Dosen von Phosphoröl ($^1/_4$—$^1/_2$ cm^3 iner 0·01$^0/_0$igen Aufschwemmung von gelbem Phosphor in Olivenöl). \m 3. bis 4. Tag trat der Tod ein.

Versuch 1.

Eine weiße Maus und eine weiße Ratte, beide mit ziemlich großen, icht exulcerierten Tumoren, werden einer langsamen Phosphorver-giftung in der angegebenen Weise unterworfen. Bei der Obduktion findet ich in beiden Fällen eine hochgradige Verfettung der Leber und des Ierzmuskels, in geringerem Grade der Nieren. Kleine Gewebsstücke aus

---

[1]) Wir verdanken die letzteren Herrn Prof. Lewin.

Herz, Niere, Leber, Dünndarm, Tumor beider Tiere werden in Altmann scher Flüssigkeit fixiert, sodann nach gründlicher Auswässerung in 80°/ Alkohol übertragen, endlich in Paraffin eingebettet. Die mikroskopisch Untersuchung ergibt ungemein zahlreiche, mit Osmium schwarzgefärbt Tropfen und Körnchen in den Zellen der Leber und in den Muskel fasern des Herzens, weniger zahlreiche in den Nierenepithelien. De geringsten Grad der „Verfettung" zeigten die Epithelien der Darn schleimhaut, doch waren auch hier, namentlich in den Epithelzellen de Lieberkühnschen Krypten, schwarze Körnchen und Tröpfchen z sehen. Das Rattensarkom war vollständig frei von durch Osmiumsäu geschwärzter Substanz. Interessant war das mikroskopische Bild de Mäusecarcinoms: die Bindegewebszellen des zwischen den Carcinon nestern verlaufenden interstitiellen Gewebes und die daselbst befindliche Wanderzellen waren voll gefüllt mit schwarzen Körnchen, dagegen ware die Parenchymzellen des Tumors frei von solchen. Somit scheinen d Zellen des Sarkoms und Carcinoms einer experimentellen Verfettur nicht zugänglich zu sein. Es war jedoch der Einwand möglich, daß d geringe Gefäßversorgung der Tumoren und die dadurch bedingte mange hafte Zufuhr von Transportfett Schuld war an dem Ausbleiben der Ve fettung. Für die letztere Auffassung sprach vielleicht die Tatsache d Fettanhäufung im gefäßführenden Stroma. Andrerseits ist es bekan daß Tumoren trotz ihrer nicht sehr reichlichen Versorgung mit Bl fähig sind, Substanzen, die im Körper kreisen, z. B. Jod, aufzuspeiche

Diesem Einwand zu begegnen, betraten wir einen anderen W Mavrakis[1]) hatte gezeigt, daß postmortal durch Injektion von Phospl in autolysierende Organe eine mit Osmiumsäure nachweisbare Z degeneration auftritt, die große Ähnlichkeit mit der echten fettig Degeneration besitzt; es handelt sich hiebei nicht um wirkliche Fettv mehrung, sondern bloß um das Auftreten von ungesättigten fettähnlic Substanzen mit doppelter Bindung im Molekül. Mikroskopisch sieht e auf diese Weise mit Phosphor behandelte Leber der Leber eines Phosphor vergifteten Individuums täuschend ähnlich. Indem der zugeset Phosphor eine Steigerung des autolytischen Eiweißzerfalles zur Fo hat, werden fettähnliche Substanzen frei, die Osmiumtetraoxyd re zieren. Diese postmortal erzeugte Zellreaktion wies Mavrakis an Le und Niere nach.

Unsere Aufgabe bestand zunächst darin, festzustellen, ob a andere Organe die gleiche Reaktion zeigen.

---

[1]) Mavrakis C.: Untersuchungen über die Stratogenesis der Organe. Arc Anat. u. Physiologie, 1904, S. 95.

Versuch 2.

In die Organe eines frisch getöteten, normalen Hundes wurde nach em Vorgange von Mavrakis eine Aufschwemmung von gelbem Phosphor ı physiologischer (0·6%) Na Cl-Lösung injiziert. Verwendet wurde eber, Niere, Herz, Hoden, Magen, Darm. Von jedem der genannten rgane wurde ein kleines Gewebsstückchen zur Injektion genommen nd nachher in einem gut schließenden Wägegläschen in steriler physio- gischer Kochsalzlösung suspendiert. Schließlich wurde viel Toluol zu- esetzt und gut durchgeschüttelt. Unter genau den gleichen Bedingungen, doch ohne Zusatz von Phosphor, wurden Kontrollproben derselben rgane aufgestellt. Nach 6—8stündlichem Aufenthalt im Brutofen (bei 7°) wurden die Gewebsstückchen in Kochsalzlösung durchgespült, in ltmannsche Flüssigkeit übertragen, nach Paraffineinbettung mikro- kopisch untersucht. Sämtliche mit Phosphor vorbehandelten Organe igten mehr oder minder ausgesprochen die Osmiumsäurereaktion; die ontrollorgane waren beinahe frei von schwarzen Körnchen.

Versuch 3.

Nunmehr injizierten wir in gleicher Weise eine Phosphoraufschwem- ung in zwei Rattensarkome und zwei Mäusecarcinome. Die Versuchs- edingungen waren die gleichen wie in Versuch 2.

Das Sarkom der Ratte, und zwar sowohl die Kontrollprobe als ıs mit Phosphor behandelte Gewebsstück, waren vollständig frei von it Osmiumsäure geschwärzten Partikelchen.

Ebenso verhielt sich die Kontrollprobe des Mäusecarcinoms. Der it Phosphor versetzte Mäusetumor zeigt in ganz geringem Grade in n Bindegewebszügen des Stroma sowie an einer zentral gelegenen, ıscheinend nekrotischen Partie „Osmiumreaktion“; die Hauptmasse des umors war frei davon.

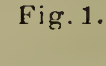
Da menschliches Material begreiflicherweise nicht in so frischem Zu- and zu beschaffen war wie tierisches, hatten wir einige Schwierigkeiten, ıch hier durch postmortale Phosphorinjektion jenes der fettigen Degenera- on so ähnliche Bild zu erzeugen. Doch gelang es uns in einzelnen Fällen, n denen wir einen abbilden — es handelt sich um die Lebermetastase nes Gallenblasencarcinoms — das gleiche Verhalten nachzuweisen, so eit möglichst frische, nicht exulcerierte Tumoren untersucht werden onnten.

In dem erwähnten Falle von metastatischem Lebercarcinom zeigt ıs umgebende normale Lebergewebe (außerdem auch die Niere des alles) nach Phosphorzusatz recht deutlich die Osmiumreaktion. In den

Zellen des Tumors finden sich bloß vereinzelte Körnchen, die bei Färbung mit Fettfarbstoffen (Sudan) sich als echtes Fett erweisen

Ein durch Operation gewonnenes, derbes, nicht exulceriertes Carcinoma simplex mammae, das wenige Stunden post operationem in unser Hände kam, blieb nach P-Zusatz vollständig frei von Osmiumreaktion

Auf Grund der mitgeteilten Versuche kommen wir zu dem Schlusse daß die Carcinomzelle auf ihr zugefügte Gifte nicht in jener Weis reagiert wie die normale Gewebszelle. Die normale Zelle beantworte die Vergiftung mit Phosphor mit fettiger Degeneration, beziehungsweis bei postmortalem Zusatz von Phosphor mit gesteigerter Autolyse. Wen wir in diesem Verhalten der Zelle den Ausdruck eines Abwehrvorgange erblicken, indem die Zelle sich durch Verfettung des zugeführten Gifte


Fig. 1.



Carcinoma muris. Ocular 3, Obj. Z. D. D.
Die mit Osmiumsäure schwarz gefärbten Körnchen finden sich ausschließlich im interstitiellen Bindegewebe angehäuft.

erwehrt (Rosenfeld), so ist die Carcinomzelle nicht imstande, dies Abwehrvorgang vorzunehmen; was die entgiftende Funktion anlan ist sie im Vergleich zur reifen Gewebszelle als minderwertig zu b trachten.

In der Lehre von den Geschwülsten wurde schon wiederholt d Meinung geäußert, daß es sich in den Neoplasmen um Gewebe n mehr oder minder unvollkommener Gewebsreife handelt (Gewebe v embryonalem Typus).

Es lag daher nahe, Embryonalzellen auf ihr Verhalten Phosphorvergiftung zu untersuchen. Auf eine intravitale Phosph intoxikation konnte von vornherein nicht eingegangen werden. W wählten daher auch hier den Weg des postmortalen Zusatzes v Phosphor. Dieser Weg war um so eher zu betreten, weil wir so in d

Lage waren, die Organe des Muttertieres mit denen des Embryo zu vergleichen. In orientierenden Versuchen zeigte sich fürs erste, daß embryonale Organe bei Autolyse im Brutofen ungemein leicht der Fäulnis unterliegen. Es war infolgedessen notwendig, die Organe unter streng aseptischen Bedingungen zu entnehmen und die Autolyse in sterilen Gefäßen und sterilen Flüssigkeiten (unter Toluolzusatz) ablaufen zu lassen. Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, daß bei Embryonen von Kaninchen und Meerschweinchen nahe der Reife die Leber sich

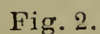
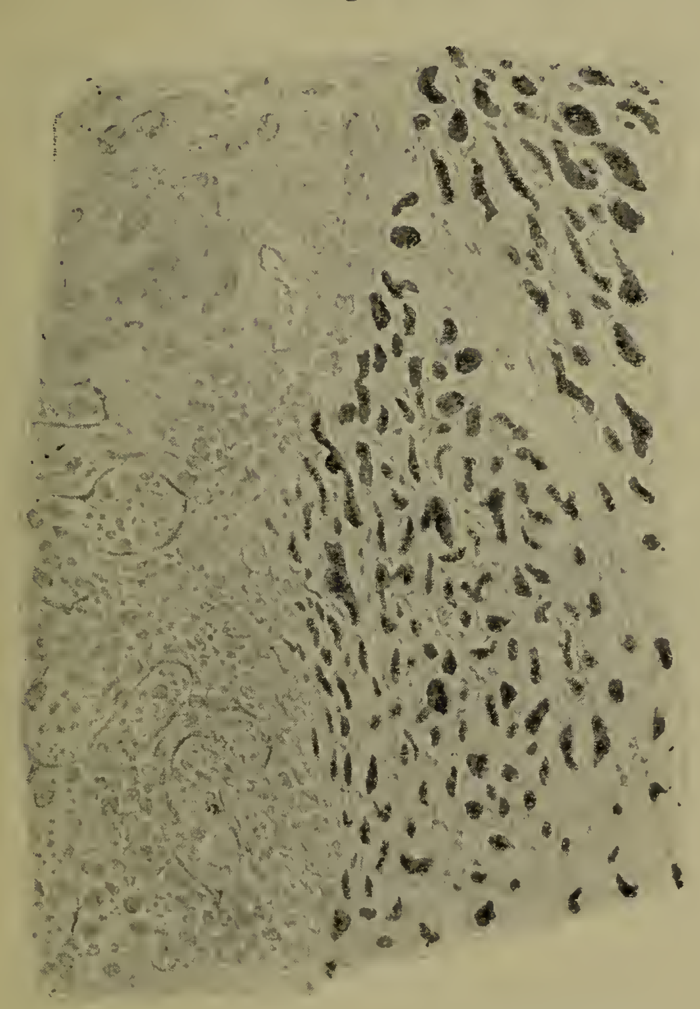


Fig. 2.



Lebermetastase eines primären Gallenblasen-Carcinoms.
Zeiss Ocular 3, Obj. 3.
Die normalen Leberzellen im rechten Teil des Gesichtsfeldes sind erfüllt mit schwarzen Körnchen, während die angrenzenden Tumorzellen vollständig frei geblieben sind.

ungemein häufig als verfettet erwies; offenbar rührt diese Verfettung der Leber von einer Fettanreicherung her, die sich der Glykogenanreicherung im erwachsenen Zustande vergleichen läßt. Am geeignetsten erwies sich die Niere der Embryonen, welche bei mikroskopischer Untersuchung frei von Fett war; diese verglichen wir mit Niere und Leber des Muttertieres.

Versuch 4.

Unter aseptischen Bedingungen werden einem frisch durch Chloroform getöteten, trächtigen Kaninchen die Leber, einem Fötus die Nieren entnommen. In eine fötale Niere und ein Stückchen mütter-

licher Leber und Niere wird Phosphoraufschwemmung eingespritzt, die injizierten Gewebe werden unter reichlichem Toluolzusatz in sterilen Wägegläschen in steriler physiologischer Kochsalzlösung bei 37° durch 8 Stunden belassen. Dann Fixierung nach Altmann, schließlich Einbettung in Paraffin. Als Kontrolle dienen Niere und Leber der Mutter sowie die zweite fötale Niere.

Im mikroskopischen Präparat zeigen die mit Phosphor versetzten mütterlichen Organe (Leber und Niere) ausgesprochene Osmiumreaktion, die Kontrollproben von Embryo und Mutter ohne Phosphor keine Spur von „Verfettung“; auf die Details der durch die Autolyse bedingten feineren Gewebsveränderungen gehen wir hier nicht näher ein. Aber auch die zweite embryonale Niere, die unter Phosphorzusatz autolysiert hatte, wies keine Osmiumreaktion auf.

Demnach zeigt die embryonale Zelle dem Phosphor gegenüber, soweit sich dies experimentell feststellen läßt dasselbe Verhalten wie die Zelle des Carcinoms: es bleibt jene Zellreaktion aus, die sonst regelmäßig auf Phosphorzusatz eintritt. Dies identische Verhalten weist auf eine biologische Parallelität beider hin, ähnlich, wie sie schon wiederholt von anatomischer Seite angenommen wurde.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

Neueste Erscheinungen.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien, III., Münzgasse 6.